

Année 1966

N° 5

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE (Diplôme d'Etat)

PAR

BERNARD CHAPUIS

né le 31 mars 1936 à Le Puy (Haute-Loire)

PRÉSENTÉE et SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE MARDI 1^{er} FÉVRIER 1966

TRAITEMENT DES OBLITÉRATIONS ARTÉRIELLES AIGÜES DES MEMBRES PAR UN AGENT THROMBOLYTIQUE : LE CY 58 (à propos de 4 cas traités dans les premières heures)

Président : M. DASTUGUE, Professeur

Membres du Jury : { MM. PETIT, Professeur
GERMAIN, Professeur
JALLUT, Professeur Agrégé
MERCIER, Professeur Agrégé

Année 1966

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE (Diplôme d'Etat)

PAR

BERNARD CHAPUIS

né le 31 mars 1936 à Le Puy (Haute-Loire)

PRÉSENTÉE et SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE MARDI 1^{er} FÉVRIER 1966

TRAITEMENT DES
OBLITÉRATIONS ARTÉRIELLES AIGÜES DES MEMBRES
PAR UN AGENT THROMBOLYTIQUE : LE CY 58

(à propos de 4 cas traités dans les premières heures)

Président : M. DASTUGUE, Professeur

Membres du Jury : { MM. PETIT, Professeur
GERMAIN, Professeur
JALLUT, Professeur Agrégé
MERCIER, Professeur Agrégé

THE UNIVERSITY OF LEIDEN
LIBRARY

THÉSE

PAR M. J. VAN DER WOUDE

RECEVUE LE 12 AVRIL 1885



THEATINUM DEZ

CONSTITUTIONS ARABENNES ANCIENNES ET MODERNES

PAR M. J. VAN DER WOUDE

LEIDEN, 1885

THEATINUM DEZ
RECEVUE LE 12 AVRIL 1885
UNIV. LEIDEN
BIB.

UNIVERSITE DE CLERMONT

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET PHARMACIE

Doyen : G. MEYNIEL.

Assesseur : M. COULET.

Directeur honoraire : M. MERLE.

Professeurs honoraires : Mme BLANQUET,

MM. BUREAU, FOURNIER, GAU-

THIER, LIMOUSIN et POMME.

I - Professeurs titulaires

MM. BARRIER	Clinique Chirurgicale A
BAUDON	Clinique Obstétricale
BERGERON	Pathologie Médicale
BERNARD-GRIFFITHS	Clinique Médicale A
COULET	Botanique et Microbiologie
CUVELIER	Hydrologie et Climatologie
DASTUGUE	Biologie Médicale
DAUPHIN	Chimie pharmaceutique et Toxicologie
FEBVRE	Pharmacie Galénique
GRAS	Thérapeutique
JACQUEMET	Technique Chirurgicale
LATAIX	Pathologie Chirurgicale
MEYNIEL	Biophysique Médicale
MOLINA	Clinique Pneumo-phthisiologie
PETIT	Médecine Légale et Médecine Sociale
POROT	Neurologie et Psychiatrie
POURRAT	Matière Médicale
ROUHER	Clinique Ophtalmologique
TERRASSE	Clinique Médicale B
THIEBLOT	Physiologie
TRONCHE	Pharmacie Chimique
TURCHINI	Histologie et Embryologie
VAURS	Bactériologie et Hygiène
WILLEMIN-CLOG	Clinique Médicale Infantile

II - Professeurs à titre personnel

MM. THOMAS	Oto-Rhino-Laryngologie
VIALLET	Electro-Radiologie

III - Professeurs sans chaire

MM. BASTIDE	Sciences Naturelles
BERGER	Chimie Analytique
DUCHENE-MARULLAZ	Physiologie
GERMAIN	Clinique Chirurgicale B

IV - Maîtres de conférence Agrégés

MM. ALFIERI	Biophysique Médicale
BOSSY	Anatomie
M ^{lle} CHATONIER	Chimie Minérale et Minéralogie
MM. CLUZEL	Bactériologie
DELAGÉ	Anatomie Pathologique
M ^{ms} GAILLARD	Physique Pharmaceutique
MOINADE	Médecine Générale et Thérapeutique
MM. PIGNIDE	Médecine Générale
VENRIES	
DE LAGUILLAUMIE	Anatomie Pathologique

V - Agrégés

MM. CHAMPEIX	Médecine Légale et Médecine du Travail
FOURRIER	Orthopédie
HOUDARD	Chirurgie Générale
JALLUT	Médecine Générale
JANNY	Neuro-Chirurgie
MENUT	Pédiatrie et Puériculture
M ^{lle} MERCIER	Chirurgie Générale
MM. RAMPON	Médecine Générale
RENARD	Pneumo-phtisiologie
TOURNILHAC	Neurologie et Psychiatrie

Attaché principal : M. BERTHON.

Bibliothécaire Universitaire : M. ARCHAMBAULD.

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentés à l'occasion d'une soutenance de thèse de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner, ni approbation, ni improbation (délibération en date du 6 juin 1965).

A MON PERE, A MA MERE

Je vous dois la joie de vivre, la quiétude délicate dont vous m'avez entouré, la douceur d'un bonheur familial toujours présent et votre amour sans limite.

Entouré de cette ambiance, nous avons su trouver notre voie et la suivre.

En témoignage de mon amour filial et de toute ma reconnaissance.

A MA FEMME

En témoignage de mon amour.

A MES FRERES ET SŒURS

A MON BEAU-PERE

Docteur René DEGOULANGE

Ex-interne des hôpitaux de Clermont-Ferrand.

Ancien élève du Centre national de transfusion sanguine de Paris.

Chef du Service transfusion-réanimation des hôpitaux de Moulins.

Directeur du Centre départemental de transfusion-réanimation de l'Allier.

Chevalier de la Santé Publique.

Chevalier des Palmes Académiques.

Ses connaissances n'ont d'égal que sa simplicité. Puisse ce modeste travail ne pas le décevoir.

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur DASTUGUE

Professeur de Biochimie Médicale

Lauréat de l'Académie de Médecine et de l'Académie des
Sciences

Chevalier de la Légion d'Honneur

Commandeur de la Santé Publique

Officier des Palmes Académiques

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

Vous nous avez toujours entouré de vos gran-
des qualités humaines et fait preuve à notre
égard de votre bienveillance.

Veillez trouver ici le témoignage de notre
respectueuse reconnaissance et de notre ad-
miration.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur PETIT

Professeur de Médecine Légale et de Médecine Sociale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier des Palmes Académiques

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger notre thèse.

Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur GERMAIN

Professeur de Clinique Chirurgicale
Chirurgien des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre 1939-1945
Officier des Palmes Académiques

Vous avez bien voulu participer à l'élaboration de cette thèse.

Soyez assuré de notre respectueux attachement.

Monsieur le Professeur Agrégé JALLUT

Agrégé de Médecine Générale
Médecin-Assistant des Hôpitaux

Inspirateur de cette thèse, vous en avez guidé l'élaboration avec la simplicité et la perfection de votre sens clinique.

Veuillez trouver dans ce modeste travail le gage de notre gratitude et de notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé MERCIER

Agrégé de Chirurgie Générale
Chirurgien-Assistant des Hôpitaux

Vous avez toujours fait preuve à notre égard d'une aimable bienveillance.

Nous vous exprimons ici notre reconnaissance.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INTRODUCTION

Longtemps l'oblitération artérielle aiguë resta dans le domaine exclusif de la chirurgie.

Mais avec les progrès de la biochimie, cette urgence opératoire devient une urgence médico-chirurgicale et tend à être classée comme une urgence médicale.

Le traitement des oblitérations artérielles aiguës a connu ces dernières années un regain d'actualité avec la mise au point de thérapeutiques nouvelles.

Les anticoagulants ont amélioré le pronostic des infarctus du myocarde et réduit la fréquence des embolies pulmonaires et des séquelles de phlébite. Mais s'ils s'opposent à la formation ou à l'extension d'une thrombose, ils ne détruisent pas le caillot.

Le traitement fibrinolytique constitue en la matière un gros progrès thérapeutique. D'une part il est séduisant à l'esprit, permettant la « *restitutio ad integrum* » du vaisseau obstrué; d'autre part il se base sur notre connaissance des mécanismes de la formation du caillot et de sa dissolution.

Il est indispensable pour mener à bien le traitement de connaître ces mécanismes biochimiques et physio-pathologiques. Il est basé sur le fait que le caillot peut être dissous par un système enzymatique présent dans le plasma, mais qui doit être activé par des facteurs multiples pour être efficace. La Plasminine, enzyme protéolytique, résulte de la transformation du Plasminogène par un système de coagulation-lyse, qui lors de l'embolie ou du thrombus a été rompu localement, dans le sens favorable à la coagulation. La thrombolyse permet de rééquilibrer ce système.

C'est en 1952, que pour la première fois, JOHNSON et TILLET (in 35) ont reperméabilisé, par la Streptokinase, des vaisseaux obstrués chez le lapin. En 1957, l'école de SHERRY et FLETCHER (in 35) établissait les bases physiologiques de la méthode et distinguait la thrombolyse de la fibrinolyse, jusqu'alors plus ou moins confondues. En effet, ces deux mécanismes différents sont capables de dissoudre le caillot intravasculaire.

L'utilisation des fibrinolytiques a fait naître de grands espoirs. Les résultats sont satisfaisants dans l'ensemble, mais présentent l'inconvénient majeur de créer un état lytique généralisé, source d'accidents hémorragiques et nécessitent leur utilisation en centre spécialisé, où sera exercée une surveillance biologique, délicate et minutieuse.

La mise au point d'un nouveau moyen thérapeutique, thrombolytique et non fibrinolytique, paraît apporter une solution au problème posé par les oblitérations vasculaires. Il présente l'avantage de porter la thrombolyse au niveau de l'obstacle vasculaire. Arrivé au niveau du thrombus, il se fixe sur la fibrine du caillot et activé localement à son contact, il se transforme en plasmine. À l'inverse des fibrinolytiques, il n'entraîne aucune activation sensible du plasminogène circulant.

Nous allons donc, dans quelques observations, mettre en évidence le rôle thrombolytique du CY 58 ou Thromboclase. Nous nous sommes limités dans cette étude aux cas cliniques où le traitement a pu être mis en œuvre dans les premières heures suivant l'accident d'ischémie aiguë.

De plus nous nous en tiendrons aux oblitérations artérielles aiguës des membres qui posent des problèmes très différents des oblitérations artérielles viscérales.

Après avoir dressé le tableau clinique des oblitérations artérielles aiguës, nous rappellerons les systèmes biochimiques de coagulation et de protéolyse sanguines pour mieux comprendre les thérapeutiques utilisées et notamment la Thromboclase ou CY 58 dont nous suivrons l'action sur 4 observations: enfin nous discuterons la tolérance de la Thromboclase, ses indications et ses conditions d'efficacité.

Qu'il nous soit permis ici d'exprimer notre reconnaissance au professeur JALLUT qui nous a inspiré notre sujet de thèse et fourni notre première observation ainsi que celles rapportées dans la discussion, et à nos maîtres, les professeurs GERMAIN et MERCIER dans les services desquels nous avons pris les autres observations.

Nous sommes également heureux d'assurer les laboratoires Choay pour l'aide qu'ils ont bien voulu nous apporter dans l'élaboration de notre thèse.

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE CLINIQUE DES OBLITÉRATIONS ARTÉRIELLES AIGÜES

Après l'établissement du diagnostic positif, nous parlerons du diagnostic topographique et étiologique, pour envisager l'évolution et le pronostic tant vital que fonctionnel.

Mais bien souvent la nécessité d'une action immédiate entraîne la mise en œuvre du traitement avant toute donnée complémentaire.

I. - DIAGNOSTIC POSITIF :

A côté de l'accident brutal évoqué par le terme « ischémie aiguë », nous devons avoir à l'esprit la possibilité de formes progressives, voire trompeuses.

A) *La forme typique :*

1) Les signes prémonitoires :
sont rares, mais ils doivent attirer l'attention. Ils présentent l'intérêt de pouvoir mettre en route le traitement approprié.

— Manifestations périphériques, paresthésies, crampes transitoires, fourmillements, engourdissements, qui disparaissent après massage musculaire.

— Manifestations abdominales : crises pseudo-occlusives, douleurs lombaires avec petite hématurie.

— Et manifestations thoraciques à type de douleur rétrosternale.

2) Les signes subjectifs :

— Avant tout, la douleur constrictive, angoissante, intolérable, voire syncopale. Son siège initial est de bonne valeur localisatrice, mais très vite la douleur va se généraliser de bas en haut à tout le membre.

— Ensuite s'installent une impotence fonctionnelle absolue, totale ou partielle, n'intéressant que les mouvements des doigts ou des orteils, et des troubles de la sensibilité subjective : sensations de froid et engourdissement.

3) Les signes objectifs confirment le diagnostic :

a) L'inspection :

note d'emblée l'aspect de la peau cireuse, œdématisée. Bientôt apparaissent des plaques marbrées avec zones cyanotiques : c'est la classique pâleur marmoréenne. La survenue de phlyctènes annonce la gangrène.

On observe, de plus, un collapsus des veines superficielles, puis une thrombose associée des veines profondes traduite par des veines distendues.

b) La palpation :

— recherche avec le dos de la main la baisse de température aux différents niveaux du membre et sa diminution par rapport à celle de l'autre côté.

— note les pouls périphériques. L'exploration des artères doit être minutieuse, bilatérale et comparative ; elle montre une abolition en aval de l'oblitération. Devant une obésité la palpation est difficile : alors l'examen à pleines mains des masses musculaires présente un intérêt s'il réveille une douleur aiguë, intolérable.

c) L'oscillométrie prend tout son intérêt :

— au membre supérieur on note une abolition généralisée et l'obstacle est sur l'artère axillaire ou sous-clavière ; seule une abolition au niveau de l'avant-bras s'il s'agit d'une oblitération de l'humérale.

— au membre inférieur l'oblitération de l'iliaque externe ou de la fémorale commune abolit les oscillations au tiers de la cuisse ; l'oblitération de la fémorale superficielle entraîne une diminution des oscillations au tiers supérieur de la jambe.

Cependant il faut émettre certaines réserves quant à la chute de l'index oscillométrique :

— il faut tenir compte de la circulation collatérale.

— plus l'oblitération est distale, moins la chute est importante.

— l'oblitération d'une seule artère de la jambe ou de l'avant-bras ne se traduit pas toujours par une modification de l'index.

D'où l'intérêt de connaître ses chiffres antérieurs. Néanmoins sa valeur est incontestable pour surveiller l'évolution.

d) L'examen neurologique note :

— des troubles de la sensibilité allant de l'hyperesthésie à l'anesthésie.

— des troubles de la motilité allant de la simple parésie à la paralysie flasque complète.

e) La fluoroscopie :

La fluoroscéine est introduite dans l'artère fémorale. Au cas où l'on ne peut injecter dans l'artère, en amont de l'oblitération, on utilise la voie veineuse.

Des boutons intradermiques d'histamine sont effectués, et avec la lumière de WOOD on note leur temps d'apparition.

f) L'artériographie :

Pratiquée, sous anesthésie générale le plus souvent, elle sera faite dans l'artère fémorale commune ou sous-clavière dans les oblitérations distales et dans l'aorte pour les oblitérations hautes. Elle présente parfois quelques accidents d'intolérance : allergie à l'iode, irritation médullaire ou rénale. Elle permet de localiser l'arrêt circulatoire, de juger l'état de la circulation collatérale, celui de la paroi artérielle, enfin de suivre l'évolution.

B) *Evolution* :

Les signes décrits s'appliquent à l'ischémie aiguë totale. Ces lésions sont réversibles totalement pendant six heures, puis commence alors une irréversibilité progressive jusqu'aux 24 heures ; à partir de ce stade il y a toujours des séquelles. Plusieurs phénomènes vont marquer cette évolution.

1) Les réactions vaso-motrices :

Lors d'une obstruction progressive comme dans l'athérosclérose, la déficience de l'artère principale peut être compensée par la circulation de suppléance, constituée par les anastomoses entre collatérales, et principalement par la néo-formation de vaisseaux intramusculaires.

Lors d'une oblitération brutale, ce mécanisme n'a pas le temps d'être mis en place et les troubles ischémiques vont passer au premier plan. Il se produira une vaso-constriction réflexe à long trajet intéressant les collatérales de l'artère, mais aussi le réseau capillaire. Le point de départ se situe au niveau de l'adventice riche en plexus sensitivo-moteurs.

Un des buts de la thérapeutique est d'amener la sédation de ces phénomènes. Lors de la suppression du spasme artériel l'embole peut se déplacer, c'est la « colique artérielle » de FIOLE.

2) La thrombose extensive :

Elle se produit principalement lors d'une obstruction partielle par l'embole. Une thrombose vient alors s'ajouter à l'embole déterminant une oblitération totale, surtout en aval. Ce phénomène est particulièrement important, pouvant envahir les collatérales si la circulation de suppléance est inutilisable. Par contre si la circulation collatérale est bonne, la thrombose extensive est modérée et la gangrène n'apparaît pas. Les auteurs anciens pensaient que cette thrombose était due à l'embole lui-même par libération d'enzymes. FONTAINE (in 37) a démontré que très souvent elle était secondaire à la gangrène et gagnait le système veineux.

Il semble, vu sa rare fréquence au niveau du membre supérieur où le système de collatérales est riche, et en regard des statistiques publiées, que la cause primordiale soit l'insuffisance de circulation collatérale. Viennent se greffer là-dessus un état d'hypercoagulabilité sanguine, une chute tensionnelle et l'importance du caillot sanguin.

3) L'ischémie :

Donc la tension artérielle va chuter en aval de l'obstacle et elle ne sera pas suffisante pour forcer les collatérales et aboutir à la néoformation des vaisseaux musculaires. La gangrène peut alors s'installer, distale ou diffuse vers la racine du membre. La plupart du temps c'est une gangrène sèche.

Les fibres musculaires soumises à l'anoxie, à la présence d'acide lactique, et de déchets métaboliques vont présenter des troubles irréversibles à partir de la sixième heure par atteinte de la plaque motrice, allant jusqu'à la nécrose ou la rétraction musculaire. Les nerfs vont être soumis à la dégénérescence wallerienne.

C) *Formes cliniques* (Formes évolutives) :

— L'embolie manquée de FIOLE.

FIOLE (24) lors de son rapport au Congrès Français de Chirurgie de 1937 a montré l'existence d'un certain nombre d'embolies qui régressent, aboutissant à un état fonctionnel sensiblement normal. On les rencontrerait plus fréquemment chez la femme.

Elles seraient dues fonctionnellement à des réactions vaso-motrices absentes ou peu accentuées et transitoires ne gênant nullement l'établissement de la circulation de suppléance. Mécaniquement elles s'expliquent par une embolie qui obstrue incomplètement la lumière vasculaire et migrerait par la suite, d'où forme en deux temps. Intervient également la richesse du système des collatérales d'où leur fréquence au niveau du membre supérieur.

— L'embolie occulte, à début silencieux et ne se traduisant par aucun signe clinique pouvant suggérer l'hypothèse d'embolie.

A côté des formes évolutives, des formes topographiques et progressives existent les formes trompeuses.

- Formes venant compliquer une oblitération d'un territoire viscéral et surtout céphalique.
- Formes nerveuses où la paralysie est dominante.
- Formes en deux temps et migratrices.
- Formes à oblitérations multiples au niveau d'un même membre.
- Formes associant une oblitération artérielle à une thrombose veineuse.
- Formes récidivantes.

Si le diagnostic positif peut être facile, il n'en est pas toujours ainsi. Les signes pourront se résumer à une douleur brutale et au refroidissement. Ici l'artériographie se révélera d'un intérêt capital.

II. - DIAGNOSTIC TOPOGRAPHIQUE :

Nous donnerons les signes principaux permettant de localiser le siège de l'oblitération : puis nous parlerons des localisations particulières.

A) Le diagnostic de siège repose cliniquement :

- sur le siège de la douleur initiale, voisin du siège de l'oblitération.
- sur l'extension de l'ischémie et les modifications locales.
Mais ces données sont en partie faussées par l'état de la circulation de suppléance.
- sur la palpation des artères et l'oscillométrie.
Ce diagnostic de siège n'est pas toujours possible cliniquement ; aussi l'artériographie se révélera très intéressante. Cependant le diagnostic exact n'est souvent porté qu'à l'intervention.

B) Formes topographiques particulières :

Statistiquement, on peut considérer que sur 100 cas d'oblitération artérielle aiguë, 85 atteignent le membre inférieur, 15 le membre supérieur.

1) Les oblitérations des membres supérieurs :

Elles n'offrent guère de difficulté de diagnostic positif et topographique. Elles sont fonctionnellement mieux tolérées, et la gangrène est rare. Enfin elles n'engagent pas le pronostic vital.

2) Les oblitérations des membres inférieurs :

a) Les oblitérations de la fourche aortique représentent 15 %. Elles s'individualisent :

— par les caractères de la douleur d'emblée violente, débutant au voisinage de l'ombilic et irradiant dans les deux cuisses.

— par le silence artériel au niveau des iliaques et des membres inférieurs.

— par l'impotence fonctionnelle immédiate et totale pouvant provoquer une chute brutale du malade.

— par la gravité de l'état général : état de choc avec collapsus faisant réserver d'emblée le pronostic vital.

Un tableau voisin, difficile à distinguer, résulte de l'embolie des artères iliaques.

b) Les oblitérations de l'artère fémorale superficielle au niveau du canal de Hunter sont très fréquentes. Elles ont été décrites par OUDOT et CORMIER. La thrombose peut être isolée, mais très vite elle s'étend, soit en remontant vers l'iliaque externe, soit en descendant vers la poplitée. Ainsi le diagnostic n'est pas aisé, et ici l'artériographie sera bien souvent nécessaire. Dans cette forme les signes cliniques seront localisés à partir du tiers supérieur de la jambe.

c) Le syndrome de l'artère tibiale antérieure de LERICHE. Elle se caractérise par :

— la nécrose ischémique de la loge tibiale antérieure, analogue à la physio-pathologie du syndrome de WOLKMANN.

— un œdème de la face antéro-externe et de l'abolition du pouls pédieux.

L'évolution se fait vers la nécrose.

III. - DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE :

Ce diagnostic étiologique a longtemps été difficile à porter, et très souvent toute oblitération artérielle aiguë était étiquetée « embolie artérielle ».

Actuellement grâce à des méthodes récentes, l'on peut distinguer l'embolie de la thrombose *in situ*. Deux ordres de causes posent des problèmes particuliers : le traumatisme artériel et les oblitérations fonctionnelles.

A) Les embolies sont dominantes dans toutes les statistiques publiées :

Les emboles sont le plus souvent de petit volume, ce qui explique qu'il ne s'agit jamais d'embolies du carrefour, mais d'embolies très périphériques. Il s'agit le plus souvent d'un thrombus blanc, donc fibrino-leucocytaire et une thrombose secondaire va contribuer à donner à l'embolie une couche périphérique rouge. L'artère au niveau de l'embolie est le siège d'une réaction congestive et œdémateuse. En aval l'artère est spasmée, immobile. En amont les battements sont perçus. Le caillot s'organise et se colonise de vaisseaux.

Pour KLINGENSMITH et THEIS, il existe trois grandes causes d'embolies :

- Le thrombus de l'oreillette gauche
- Le thrombus du ventricule gauche
- Le thrombus d'athérosclérose aortique ou anévrysmale.

Le rétrécissement mitral constitue la cardiopathie emboligène par excellence. Les rétrécissements mitraux les plus emboligènes sont ceux qui s'accompagnent d'arythmie. Ensuite par ordre décroissant c'est l'infarctus du myocarde, surtout dans les 48 premières heures.

Entrent en jeu également l'insuffisance cardiaque, et les troubles du rythme.

Citons l'endocardite bactérienne, les anévrysmes, l'athérosclérose et les exceptionnelles embolies paradoxales.

Il faut également noter parmi les facteurs déclenchants de l'embolie, les embolies de la commissurotomie mitrale, les embolies post-opératoires et les embolies de changement de rythme cardiaque. Aussi lors d'un rétrécissement mitral le rôle des digitalisations mal contrôlées, et surtout l'arrêt brutal et intempestif d'un traitement anticoagulant.

En faveur de l'embolie plaident le sexe féminin, l'âge peu avancé, la topographie (fourche artérielle) et un début brutal.

B) Les thromboses *in situ*:

Les facteurs favorisant l'éclosion de la thrombose sont innombrables. Ils sont schématiquement classés sous trois grands chefs, constituant la Triade de VIRCHOW:

— Le facteur vasculaire: l'altération pariétale.

L'altération primitive de la paroi artérielle est indispensable, et d'après ROSKAM (in 37) il semble s'agir d'une différence de comportement de la paroi vasculaire lésée au contact du sang et non d'un facteur plasmatique ou plaquettaire.

Normalement, la paroi vasculaire n'est pas « mouillable »; c'est probablement en rendant l'intima « mouillable » qu'une quelconque lésion provoque ou favorise la fixation des plaquettes à son niveau.

— Le facteur hémodynamique: la stase sanguine.

Le ralentissement circulatoire favorise la thrombose en entraînant une mauvaise nutrition de la paroi vasculaire. Il faut noter le rôle du système sympathique.

— Les facteurs sanguins mettent en évidence le rôle de l'hypercoagulabilité sanguine.

Donc nous penserons à la thrombose *in situ* devant l'athérome, la maladie de BÜRGER, les malformations vasculaires, anévrysmes; les infections ou hémopathies (polyglobulies et leucémies, en particulier myélôides) ou causes endocriniennes. De même l'insuffisance cardiaque décompensée et les suites opératoires.

De plus, le début progressif, le grand âge, l'état général et en particulier cardiaque et l'artériographie appuient le diagnostic de thrombose.

C) Les traumatismes artériels.

Une contusion peut produire une lésion de l'intima qui amènera la constitution d'une thrombose secondaire.

Il faut situer aussi ce que FIOLE (24) a appelé la « stupeur artérielle »: aucune altération n'est retrouvée sur l'artère, aucune thrombose n'existe, mais il y a une réaction vaso-constrictive qui, si elle est suffisamment forte et prolongée, peut conduire sans traitement à un syndrome ischémique aigu. Ces faits rapprochent les contusions artérielles du dernier groupe étiologique.

D) Les oblitérations fonctionnelles.

Il semble qu'en dehors des oblitérations fonctionnelles de cause évidente, le seul argument soit un argument thérapeutique.

La régression du syndrome sous l'influence de la thérapeutique médicale autorise alors ce diagnostic. Dans de rares cas les constatations opératoires ont permis de découvrir des artères vides de sang, sans embolie ni thrombose.

La pathogénie prête à discussion :

— La théorie du spasme artériel découle des travaux de LERICHE (in 34) qui définissait le spasme comme une vaso-constriction dépassant les limites physiologiques.

En fait, histologiquement, les artères ne seraient jamais saines et présenteraient des lésions indécélables à l'artériographie : micro-embolies, thromboses veineuses.

— Pour ISELIN et HEIM DE BALSAC (in 37), il s'agirait d'un arrêt des battements artériels avec ou sans vaso-constriction, la formation du caillot n'étant que secondaire.

— Enfin, certains auteurs ont vu l'explication dans l'ouverture du shunt artério-veineux.

IV. - PRONOSTIC :

A) Le pronostic fonctionnel dépend de plusieurs éléments :

— Du point de vue étiologique, il faut distinguer les oblitérations organiques des oblitérations fonctionnelles, qui guérissent rapidement et complètement sous l'influence du traitement médical.

— Le degré de l'ischémie : le syndrome d'ischémie totale avec douleurs, pâleur marmoréenne, suppression des mouvements volontaires, et hypothermie est de très mauvais pronostic.

A l'opposé, il existe des formes atténuées, soit complètement, laissant alors un syndrome de claudication intermittente de CHARCOT.

— Des facteurs sanguins : LENEGRE et BEAUMONT (in 37) montrent qu'il existe un parallélisme entre l'activité fibrinolytique du plasma et la régression des signes d'ischémie aiguë.

— Les facteurs cardiaques : l'avenir fonctionnel dépend de la cardiopathie causale : le rétablissement du rythme cardiaque est un des facteurs de la circulation de suppléance et permet également d'éviter une récurrence.

— En fait le pronostic fonctionnel est dominé par l'état histologique des parois artérielles.

B) Le pronostic vital dépend essentiellement de deux facteurs :

— L'insuffisance cardio-rénale.

— Le siège : il faut insister sur la gravité des oblitérations du carrefour aortique engageant toujours le pronostic vital : elles peuvent en effet entraîner un état de choc au-delà de toute thérapeutique. Si l'oblitération siège au-dessous des arcades crurales, et au membre supérieur, le pronostic vital est seulement engagé lors d'un état général ou cardiaque défavorable.

— Enfin les récurrences peuvent entraîner la mort.

Le pronostic peut se résumer brièvement ainsi :

Gravité très grande, fonctionnelle et vitale des thromboses aiguës du fait de leurs conditions générales d'apparition et du risque d'extension rapide.

Pronostic meilleur des embolies sous réserve de récurrences possibles et d'un traitement chirurgical précoce.

V. - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Le diagnostic est souvent facile. Il doit se baser, non seulement sur la brutalité du début et l'aspect dramatique des accidents, mais aussi sur la notion de terrain cardiaque.

Mais il n'en est pas toujours ainsi. Dans certains cas, le diagnostic peut se poser avec une thrombophlébite aiguë. Il y a, en effet, des thromboses veineuses aiguës qui simulent exactement l'embolie artérielle : même douleur atroce, intolérable, même refroidissement, même disparition des pouls et même pâleur.

Dans d'autres cas il peut se poser entre une embolie artérielle et un simple spasme.

Il faudra aussi éliminer une phlébite bleue, ou *phlegmatia coerulea dolens* de GRÉGOIRE, dont la fréquence paraît avoir été sous-estimée. Le début se manifeste par une douleur violente et brutale dans le mollet ou au pli de l'aîne, accompagnée d'un refroidissement et d'une impotence fonctionnelle très marquée. Le pied est froid, cyanosé, œdématisé, insensible. A l'examen, on note l'abolition des pouls et des oscillations. Il s'agit d'une phlébite avec spasme artériel surajouté.

CHAPITRE II

LES SYSTÈMES DE COAGULATION ET DE FIBRINOLYSE

Il nous a paru préférable de rappeler brièvement les phénomènes de coagulation et de fibrinolyse pour mieux comprendre l'action de la Thromboclase.

I. - SYSTEME DE COAGULATION :

On distingue 3 temps dans l'hémostase :

- 1°) le stade vasculaire.
- 2°) le stade plaquettaire.
- 3°) le stade plasmatique ou coagulation proprement dite.

A) Premier temps de l'hémostase : stade vasculaire.

La première réaction d'un capillaire altéré est une vaso-constriction rétrécissant la lumière vasculaire. Ce mécanisme est déclenché par un phénomène local. Il est d'autant plus précoce et efficace que les vaisseaux sont petits. Simultanément les cellules tissulaires et vasculaires détruites libèrent le facteur III ou Thromboplastine tissulaire inactive.

B) Deuxième temps de l'hémostase : stade plaquettaire.

Les plaquettes viennent s'agglutiner au niveau de l'endothélium lésé, bouchant la brèche capillaire, c'est le clou hémostatique d'HAYEM. En s'agglutinant les plaquettes subissent une transformation, la « métamorphose visqueuse » due à la présence de calcium et de facteurs plasmatiques.

Les plaquettes libèrent alors les enzymes qu'elles contiennent : sérotonine vasoconstrictive, une lipoprotéine, facteur prothromboplastique et un facteur accélérant la fibrino-formation. La libération de

ces enzymes déclenche des réactions en chaîne qui aboutissent à la coagulation du sang.

C) Troisième temps de l'hémostase: stade plasmatique.

Celle-ci résulte d'un ensemble de phénomènes physiques et chimiques, parmi lesquels se trouvent des processus enzymatiques très complexes, réglés par des couples d'accélérateurs et d'inhibiteurs. La coagulation du sang résulte de la transformation du Fibrinogène soluble en Fibrine insoluble, sous l'influence d'une enzyme la Thrombine. La thrombine n'existe dans le sang circulant que sous la forme de son précurseur inactif, la Prothrombine. La transformation de la prothrombine en thrombine (thrombino-formation) se fait sous l'influence d'une enzyme, la Thromboplastine.

La Prothromboplastine n'existe pas dans le sang circulant: elle est due à des réactions enzymatiques.

La thromboplastinoformation comporte deux phases:

1°) La formation de la thromboplastine incomplète résultant de l'interaction des facteurs suivants:

- le facteur plaquettaire N° 3
- le facteur antihémophilique A ou facteur VIII
- le facteur antihémophilique B ou facteur IX
- le facteur antihémophilique C ou facteur XI ou PTA
- le facteur Hageman
- le calcium ionisé ou facteur IV.

2°) La formation de la thromboplastine complète est réalisée par trois accélérateurs en présence de calcium:

- la Proconvertine ou facteur VII
- la Proaccélérine ou facteur V
- le facteur Stuart-Power ou facteur X.

Cette thromboplastine active ou facteur III ou Prothrombinase;

La thromboplastinoformation est la phase la plus longue de la coagulation et dure 6 à 8 minutes *in vitro*.

La thrombinoformation, beaucoup plus rapide, dure de 6 à 60 secondes. La thromboplastine ainsi formée, transforme la prothrombine ou facteur II en thrombine en présence de calcium ionisé. La thrombine élaborée transforme alors la proaccélérine en Accélérine qui accélère la thrombinoformation par autocatalyse.

La fibrinoformation se fait en plusieurs temps. La thrombine détache du fibrinogène des peptides acides par rupture au niveau des liaisons arginine-glycine. Le fibrinogène ainsi modifié va se polymériser et acquérir une cohésion grâce au facteur stabilisant de la fibrine ou facteur XIII, actif en présence de calcium ionisé et de thrombine.

Il faut noter que le foie assure la production de la prothrombine, du facteur Stuart, de la proconvertine, et cette synthèse hépatique, peut être inhibée par les antivitamines K. Par contre, l'Héparine agit directement sur la coagulation en inhibant la thrombine et la thromboplastine.

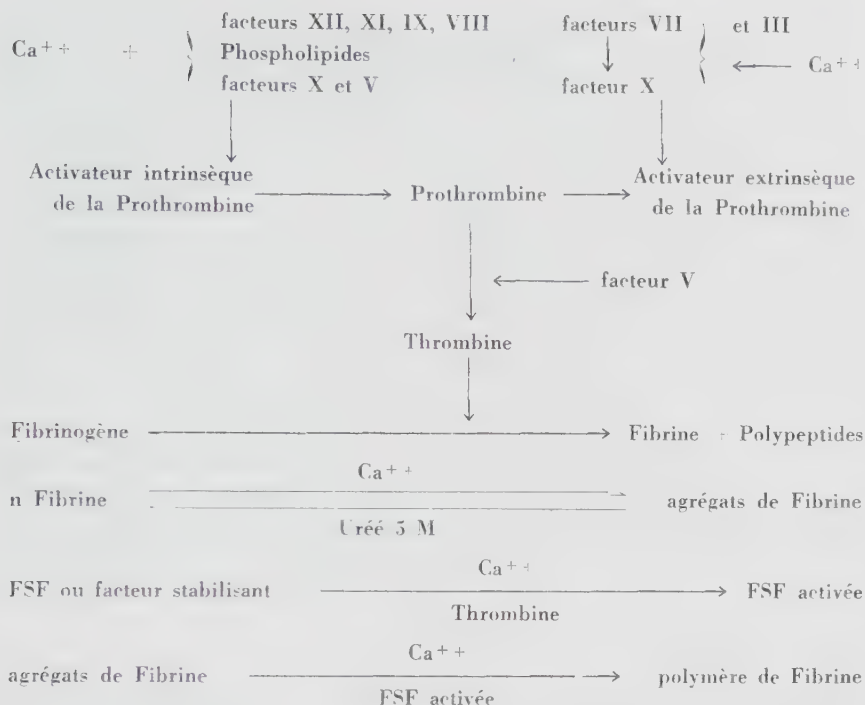


Schéma d'après A. CATTAN (5)

La rétraction du caillot succède à la coagulation. Elle est due à la contraction de la fibrine. Elle se fait sous la dépendance des thrombocytes intacts.

Un freinage physiologique est également présent en face de l'ensemble activateur. Il forme un système anticoagulant qui tend à neutraliser les facteurs de la coagulation ayant été éventuellement libérés :

— Antithrombine-Héparine.

— Inhibiteurs de la thromboplastine et de ses profacteurs (antiaccélélerine, antiproconvertine).

II. - SYSTEME DE PROTEOLYSE :

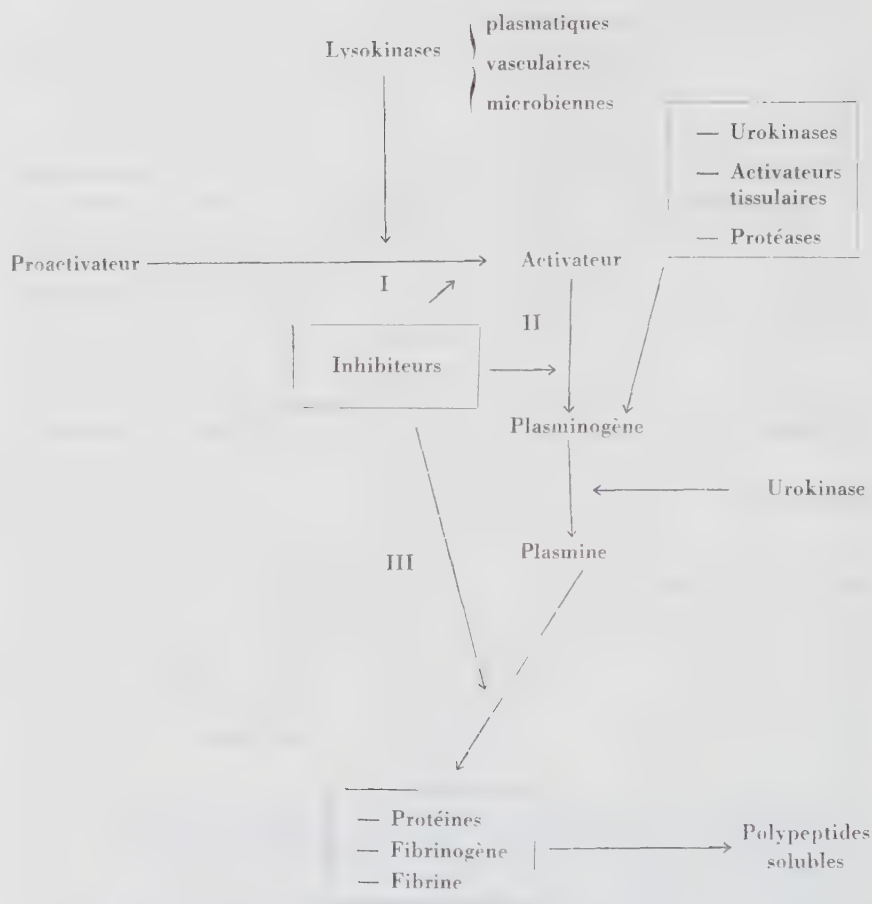
La lyse du caillot représente le dernier temps de la coagulation.

Dans certaines conditions ce caillot à peine formé va se dissoudre ; c'est la protéolyse.

Dans le plasma à l'état normal existent :

— une enzyme protéolytique, le Plasminogène ou Profibrinoly-sine, présente sous une forme inactive.

— et son activateur, la Plasmokinase ou Fibrinokinase, également sous forme inactive.



La Fibrinokinase est activée par des extraits tissulaires. Certains tissus (utérus, gravidé, placenta, poumon, cerveau) en sont particulièrement riches.

La fibrinokinase activée va transformer le plasminogène en plasmine. Cette transformation peut être inhibée par des inhibiteurs agissant, soit contre les kinases (antistreptolysine, antistreptokinase), soit contre la transformation du plasminogène en plasmine (acide Epsilon-amino-caproïque), soit contre la plasmine (Inhibiteur de Kunitz, antiprotéolysine de Schulman).

L'état physiologique est constitué par un équilibre strict entre les facteurs activateurs et inhibiteurs. Si l'équilibre est rompu en faveur des facteurs d'activation, la moindre formation de fibrine in-

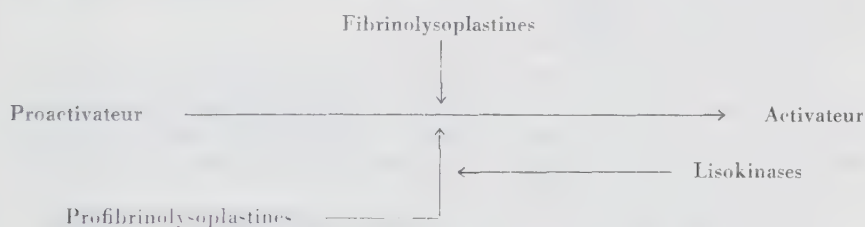
travasculaire, qui normalement serait passée inaperçue risque de déclencher une fibrinolyse disproportionnée. Il en est ainsi des hémorragies par afibrinémie de la délivrance placentaire, dues à la richesse en cytokinases de l'utérus gravide et c'est également la réponse de l'organisme à une hypercoagulation; à l'hypercoagulabilité correspond une augmentation du pouvoir protéolytique du plasma qui est, soit potentielle, soit effective s'il y a formation de fibrine. A l'opposé, si les facteurs d'inhibition sont en excès, la lyse physiologique sera freinée et une petite formation de fibrine qui normalement aurait été transitoire engendrera la formation d'un caillot oblitérant.

L'étude des systèmes enzymatiques de la fibrinolyse peut donc se diviser en deux parties: Activation et Inhibition.

A) Etude de l'Activation:

Le profacteur ou plasminogène se trouve normalement dans le sang, mais sous une forme inactive. L'activation est de deux sortes:

- directe par les fibrinokinases ou fibrinolysoplastines;
- indirecte par les Profibrinolysoplastines qui sont activées par les Lysokinases.



Le profacteur est une euglobine, normalement présente dans le sang sous une forme inactive (fractions II et III de COHN, qu'elle accompagne en raison de sa grande affinité pour le fibrinogène) où elle est combinée à un élément stabilisateur qui est une molécule inhibitrice spécifique.

L'utilisation de substances connues comme la Streptokinase et l'Urokinase a permis de comprendre les processus enzymatiques.

Les proactivateurs sont présents dans le plasma, les larmes, le lait et le liquide amniotique. Leur activation est sous la dépendance de lysokinases présentes dans les tissus (poumon, utérus, rein), le plasma et dans certains éléments microbiens comme c'est le cas pour la streptokinase et la staphylokinase.

Les fibrinolysoplastines sont plasmatique, urinaire et tissulaire (poumon, placenta, utérus, ovaire, pancréas). L'activateur ou fibrinolysoplastine va transformer le plasminogène ou profacteur en facteur actif, la plasmine. Le plasminogène est scindé en une molécule de plasmine et un reste polypeptidique.

La plasmine est une euglobuline: elle est responsable de la lyse normale physiologique du caillot. Son action n'est pas limitée à la

fibrine car son action proéolytique vis-à-vis de toutes les protéines qu'elle hydrolyse a été mise en évidence par tous les auteurs.

Mais de nombreux auteurs ont remarqué que dans les cas de thrombose, au lieu de trouver un taux de proactivateur et de plasminogène bas, on avait paradoxalement un taux supérieur à la normale qui pourrait être le résultat d'une réaction de défense de l'organisme (PICARD - in 50).

Inversement il est fréquent de constater chez des cirrhotiques, candidats à la fibrinolyse, un taux de proactivateur et de plasminogène bas (LÉGER - 32-33).

Donc les facteurs participant à l'activation ne sont pas perturbés dans le sens qu'il serait logique d'imaginer. La cause est peut-être due aux facteurs d'inhibition.

B) Etude de l'Inhibition :

A tous les stades qui conduisent à la fibrinolyse physiologique, on trouve des procédés naturels d'inhibition de la réaction. A l'état physiologique normal, les phénomènes d'inhibition semblent l'emporter ; mais qu'une coagulation intravasculaire apparaisse et les facteurs inhibiteurs perdent leurs avantages au profit des activateurs dont l'action se développe.

L'inhibition agit à trois stades :

Le premier se situe au niveau de la transformation du proactivateur en activateur. Il est constitué par les antifibrinolysoplastines et les antistreptokinases, dont l'activité inhibitrice domine en présence de fibrine, probablement par phénomène d'absorption vis-à-vis des lysoplastines, dû à la fibrine.

Le second s'oppose à l'activation du plasminogène en plasmine. A ce stade, agissent l'acide Epsilon-amino-caproïque, les antifibrinolyssines qui existent dans le plasma, l'urine, les poumons, et qui sont élaborées par le foie et fixées à la surface des plaquettes.

Le troisième stade comprend les inhibiteurs directs de la plasminine :

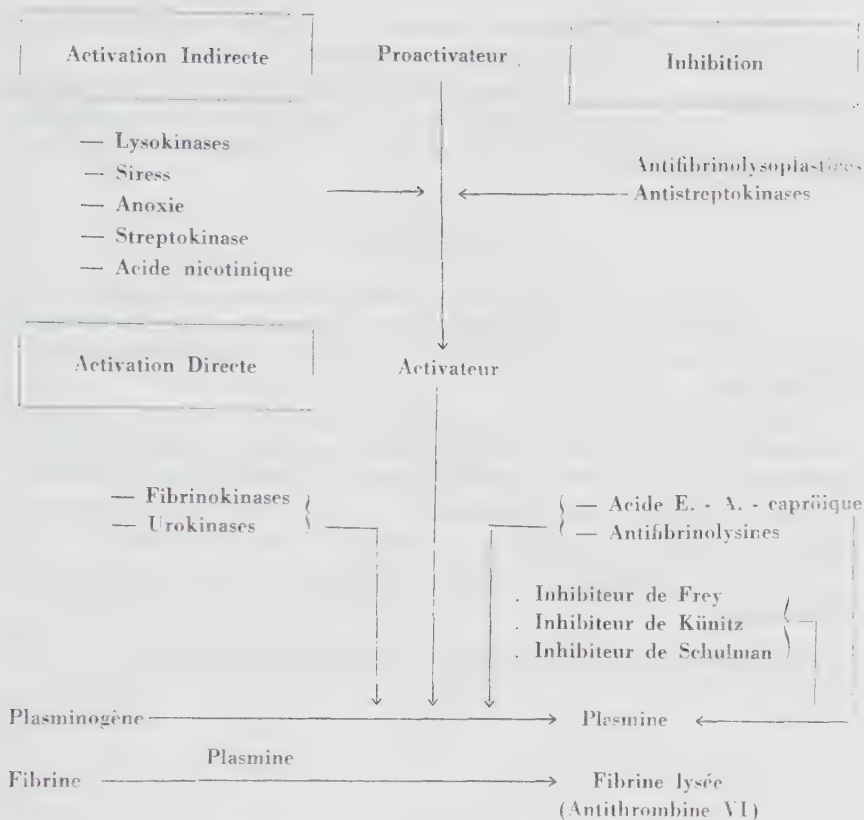
— Inhibiteur de SCHULMAN, qui a une double action inhibitrice. D'une part sur la coagulation en supprimant dans le sang circulant les traces de thrombine au cours de l'activation de la prothrombine en thrombine. Mais son activité est plus importante dans le système de la protéolyse et il entre en jeu dès l'apparition d'une hyperactivité du système lytique.

— Inhibiteur de KUNTZ, extrait du pancréas (Iniprol).

— Inhibiteur de FREY, extrait de la parotide.

A l'état physiologique, il existe un équilibre entre les systèmes activateur et inhibiteur. Les substances indispensables à l'activation sont attirées par les molécules inhibitrices et n'agissent pas alors sur le plasminogène qui est plus ou moins lié au fibrinogène (fraction II de COHN).

S'il y a formation d'un caillot, le fibrinogène est transformé en fibrine et le plasminogène reste fixé à la fibrine.



VAIREL (50-51), sur le plasma humain, montre que la fibrine a un grand pouvoir d'attraction sur l'activateur. L'équilibre sera rompu, et les facteurs d'activation attirés seront mis en contact avec le plasminogène qui sera transformé en plasmine. Ainsi VAIREL met en présence du plasma humain non coagulé et 25 unités Christensen de Streptokinase; il ne se produit pas de fibrinolyse, laquelle apparaît si l'on ajoute une minime quantité de plasmine. Donc à l'état normal il n'y a pas de formation de plasmine en l'absence de fibrine. De même l'addition d'héparine lève en partie l'inhibition.

Si l'on ajoute la Streptokinase à du plasma humain coagulé, la fibrinolyse apparaît rapidement. En outre si l'on remplace la streptokinase par de l'Urokinase (30 unités Ploug), on note que l'opposition à l'activation est plus faible.

Donc un déséquilibre de ce système en faveur de l'activation risque de déclencher, lors d'une formation minime de fibrine intravasculaire, une fibrinolyse disproportionnée.

A l'opposé, une formation exagérée de la lyse va amener, lors d'une minime formation de fibrine, un caillot.

Malgré les valeurs paradoxales notées par PICARD (in 50) et LÉGER (32-33), on devrait trouver dans le cas de thromboses intravasculaires, un rapport activateur inhibiteur abaissé, et augmenté dans la fibrinolyse excessive.

CONCLUSION

Il existe dans le sang deux systèmes enzymatiques opposés. Le premier joue dans la coagulation, pour l'élaboration de la fibrine; le deuxième dans la formation de la plasmine au cours de la protéolyse sanguine.

Dans ces deux systèmes, existe un équilibre entre les facteurs inhibiteurs et activateurs à l'état physiologique; et cet équilibre existe également entre les deux grands systèmes: Coagulation-Fibrinolyse.

Donc dans le cas de thromboses intravasculaires la thérapeutique essaiera de rétablir l'équilibre à l'intérieur de chaque système:

1°) En s'opposant à l'état d'hypercoagulation par le traitement anticoagulant.

2°) En exagérant la protéolyse par les thrombolytiques.

CHAPITRE III

TRAITEMENT

Nous ne parlerons ici que du traitement médical et principalement de la thérapeutique fibrinolytique.

Nous citerons seulement les méthodes classiques, pour insister sur la thérapeutique thrombolytique, qui est le sujet de notre étude.

I. - LES THERAPEUTIQUES PATHOGENIQUES :

Elles luttent contre la thrombose extensive et contre le spasme, favorisant ainsi la circulation collatérale.

A) Les vaso-dilatateurs :

- Le chlorydrate de papavérine, spasmolytique, agit sur la dilatation vasculaire par action directe au niveau des fibres musculaires lisses.

La voie artérielle préconisée par COLLINS (in 37) présente un intérêt discutable. La voie sous-cutanée a une action plus lente et se révèle moins efficace. C'est la voie veineuse qui est la plus utilisée, et de préférence en perfusion lente à la dose de 10 cg. par flacon de 500 ml de sérum glucosé isotonique, 3 fois par jour.

- L'acide nicotinique, l'acétylcholine, le benzyl imidazoline présentent un intérêt moindre.
- L'Hydergine a une action intéressante.
- La procaine à 1 % est utilisée à la dose de 20 ml dans le flacon de la perfusion.

Certains, et notamment MENTHA (in 37), critiquent les vaso-dilatateurs. Il est exact que leur action vaso-dilatatrice amenant une chute tensionnelle, diminue la création de la circulation de suppléance.

Ainsi certains préfèrent :

B) Les blocages sympathiques qui favorisent la circulation collatérale, infiltration des ganglions sympathiques par la procaine, infiltration intra ou périartérielle, sympathectomie caténaire.

Il faut signaler le danger des infiltrations sympathiques au cours du traitement anticoagulant.

C) La corticothérapie par voie intraveineuse est utilisée pour lutter contre les lésions de type inflammatoire qui se développent au niveau de l'arrêt circulatoire compromettant le pronostic fonctionnel.

D) Le nursing, dont l'importance ne doit pas être négligée. Le repos complet en position proclive avec réchauffement permet d'éviter les eschares. Il produit une vaso-dilatation et calme la douleur. Certains auteurs ont proposé la réfrigération du membre, mais cette méthode détermine une vaso-constriction et il semble que l'on doit s'en tenir à la température ambiante de la chambre.

A') Il faut également citer :

- Les injections intra-fémorales ou intra-axillaires d'hydergine, de procaine, d'héparine : de même que les perfusions continues intra-artérielles.
- Les perfusions intra-veineuses de sérum salé isotonique à gros débit : 3 litres en 3 heures.

II. - LES THERAPEUTIQUES GENERALES :

Elles luttent contre un apport sanguin insuffisant dû, soit à un état de choc, soit à une insuffisance cardiaque.

Toute infection, anoxémie, ou désordre hydroélectrolytique se prolongeant, doivent être corrigés.

III. - LES THERAPEUTIQUES LYTIQUES :

Pour commercer, bien qu'elle n'en fasse pas partie, nous parlerons ici de l'héparine. En effet, elle s'oppose au développement de la thrombose extensive et empêche l'adhérence de l'embolie. Mais surtout dans ce cas précis elle favorise l'action fibrinolytique en déplaçant les éléments inhibiteurs. Elle sera employée en perfusion continue : par la suite le relais sera fait avec les dérivés coumariniques.

La classe des médicaments lytiques suscite de la part des chercheurs de nombreux travaux. Réaliser *in vivo* la lyse d'un caillot sanguin obstruant le calibre vasculaire est un vieux rêve qui depuis quelques années entre dans la voie des réalisations pratiques.

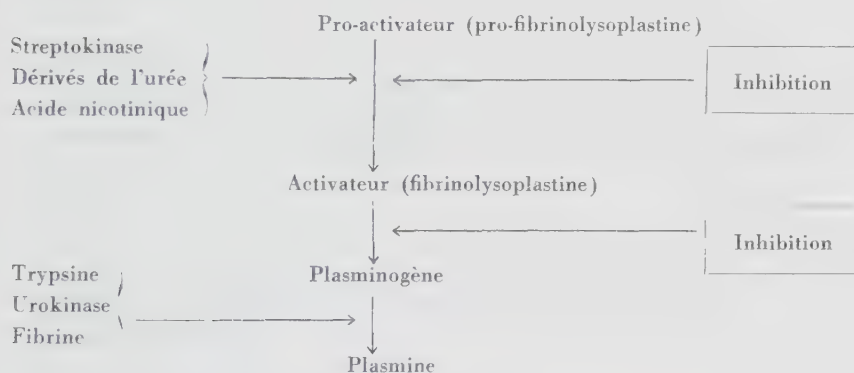
Les produits dont l'on dispose actuellement sont de deux types : les fibrinolytiques et le CY 58.

A) Les fibrinolytiques tels que la Fibrinolysine ou la Streptokinase ont une activité indiscutable objectivée par l'opacification artérielle qui montre une bonne reperméabilisation. Mais cette thé-

rapeutique est dangereuse : hémorragies, hypotension artérielle, hyperthermie, de plus, la marge de sécurité est réduite et le médicament ne peut être utilisé qu'une seule fois en raison de ses propriétés antigéniques.

B) Le CY 58 possède une action essentiellement thrombolytique qui semble supérieure aux fibrinolytiques qui instaurent un état fibrinolytique généralisé.

D'une innocuité absolue, il ne demande aucune surveillance et peut être donné en toute circonstance, la lyse du caillot, dernier temps de la coagulation, dépend d'une enzyme : la plasmine, résultant d'un ensemble complexe de réactions activatrices et inhibitrices.



Le système inhibiteur s'oppose aux tendances activatrices à tous les stades. Le premier se situe au niveau de la transformation pro-activateur-activateur : le second à la transformation du plasminogène en plasmine.

Il faut parler également du rôle de la fibrine et de l'héparine qui favorisent l'action de thromboclase. Les deux substances activent le plasminogène : la fibrine attire les substances activatrices et l'héparine déplace les éléments inhibiteurs.

Il existe dans le sang deux systèmes opposés. Le premier intervient dans la production de la plasmine, enzyme fibrinolytique : le second dans l'élaboration de la fibrine.

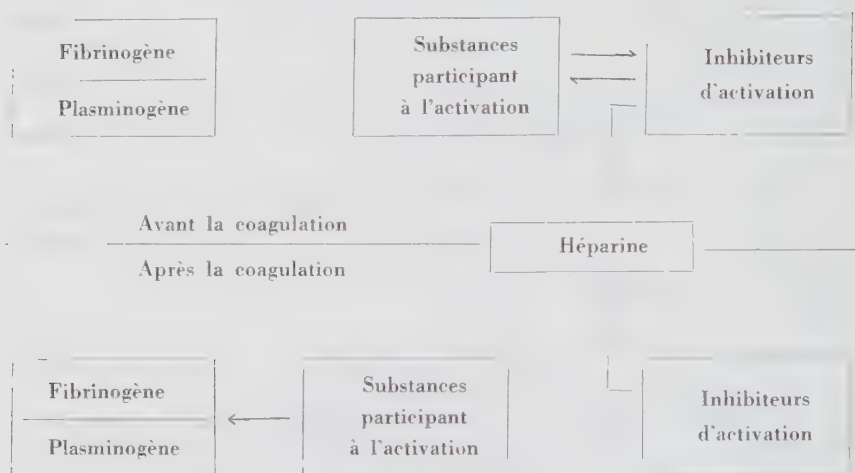
Il existe donc dans le sang un équilibre entre ces deux systèmes. Aussi une mise en jeu du système de coagulation appelle une réaction de défense du système lytique.

L'état pathologique réside donc, non dans la formation du thrombus, mais dans l'excès d'activité du système de coagulation, de sa persistance, de son extension et dans l'incapacité de contrôle par le système lytique de défense.

Le traitement médical vise donc à rétablir cet équilibre en diminuant la prépondérance du système de coagulation et en entraînant la thrombolyse.

Donc la thérapeutique comprendra une substance à action locale, la Thromboclase.

Mais il faut insister sur l'intérêt d'un diagnostic précoce et la mise en route immédiate du traitement. Or parmi les cas d'oblitération artérielle aiguë qu'il nous a été donné de traiter, il y en a donc peu qui soient arrivés dans le délai idéal de six heures. De plus, la paroi vasculaire doit être peu altérée pour qu'elle puisse sécréter les kinases qui activent les proactivateurs que contient la thromboclase.



VON KAULLA (54) constate la rareté des thrombolyse spontanées et pense que le thrombus provoque la libération d'activateurs dans la circulation, contribuant partiellement à son auto-destruction.

Du point de vue expérimental, l'action de la thromboclase a été mise en évidence par FONTAINE, CUNY et KIENY (19). Après avoir réalisé des thromboses intra-veineuses sur le chien, ils ont vérifié le devenir des thrombus par des phlébographies et par CAHN (in 3) qui a créé des embolies pulmonaires.

COURBIER (14) et ses collaborateurs ont mis en évidence l'action du CY 58 sur l'embolie pulmonaire et sur les oblitérations artérielles fémorales aiguës du chien.

L'activité de thromboclase est due à sa grande richesse en activateur. Introduite dans la circulation, la thromboclase arrive au niveau de l'obstacle et plus exactement au niveau de la fibrine, au contact duquel il est rapidement transformé en activateur, grâce aux substances émises par la paroi vasculaire contiguë à la thrombose.

L'arrivée des éléments du système lytique entraîne la transformation du Plasminogène, absorbé sur la fibrine du caillot en Plasmine : cette dernière déclenchera alors la destruction de la fibrine.

Il y a donc grâce à thromboclase formation de Plasmine au niveau du thrombus, réalisant alors une véritable thrombolyse *in situ*. Tout se passe comme si thromboclase venait rompre le déséquilibre local du double système coagulation-lyse. Cette rééquilibration du système n'entraîne pas, contrairement aux fibrinolytiques connus, une action thrombolytique généralisée par activation du Plasminogène circulant.

COURBIER (9 à 16), lors de l'expérimentation animale, puis de l'application thérapeutique chez l'homme, avait pratiqué un contrôle assez complet. Remarquant l'absence de réactions importantes, excepté une élévation thermique constante au voisinage de 38° 5, il a pu se permettre de simplifier les tests, qui doivent surtout contrôler la coagulation du sang en traitement anticoagulant.

La Thromboclase est titrée en unités thrombolytiques (U. Th) l'unité Th est la quantité de produit capable de désorganiser *in vitro*, en moins de soixante minutes, un réseau de fibrine formé à partir d'un milligramme de fibrinogène, dans des conditions opératoires déterminées.

Chaque flacon de produit lyophilisé contient 500 unités Th ou 250 milligrammes de produit pur.

En solution, Thromboclase perd très rapidement l'essentiel de son activité : donc en aucun cas Thromboclase ne sera dilué dans le liquide de perfusion. Il sera donc utilisé en injections discontinues, soit par voie générale intraveineuse ou locale intra-artérielle.

La posologie est variable et l'absence de toxicité du produit permet d'utiliser jusqu'à 15 flacons par jour.

La durée moyenne est de 3-4 jours et dès qu'un résultat satisfaisant est obtenu, il convient de substituer la thérapeutique anticoagulante à la thérapeutique thrombolytique.

Thromboclase ne modifie pas la coagulation sanguine et il n'y a pas de test biologique qui contrôle son efficacité. Le seul critère de son action est d'ordre clinique : disparition des signes d'ischémie, réapparition du pouls, ou mieux encore, mais en pratique on hésite à la recommander, la constatation artériographique d'une perméabilité retrouvée.

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS ET DISCUSSION

Observation N° 1:

Mme L., âgée de 93 ans, entre le matin du 23-3-1965. Cette malade avait fait, fin janvier 1965, une chute, à la suite de laquelle elle était restée alitée.

Elle est admise d'urgence dans le service vers 9 heures, pour oblitération artérielle du membre supérieur droit. C'est à 5 heures, ce matin, que la malade a été réveillée par une douleur brutale au niveau de son bras droit.

Examen. — C'est une malade fatiguée.

Sa tension artérielle est à 20/11 et son pouls à 100.

A l'auscultation, la malade est en arythmie avec souffle systolique étendu dans toute l'aire précordiale.

A l'interrogatoire, on ne retrouve pas de notion d'artérite des membres inférieurs.

La douleur est apparue brutalement, constrictive, avec fourmillements et engourdissements au niveau de la main, de l'avant-bras et du tiers inférieur du bras, bientôt suivie de sensation de froid.

A l'examen, on note un refroidissement important jusqu'au coude avec une pâleur cyanique cutanée dont l'intensité augmente du coude vers les doigts.

L'artère axillaire est palpable; les pouls huméral, cubital et radial ne sont pas perçus.

Les réflexes sont abolis.

L'indice oscillométrique est nul au niveau de l'avant-bras et de la partie inférieure du bras.

De plus, impotence fonctionnelle.

L'électrocardiogramme montre la disparition de l'onde P dans toutes les dérivations.

Le taux de prothrombine est à 88 %.

La fibrinémie est à 4 gr./L.

Les tests de floculation sont normaux, et la cholestérolémie à 1,80 gr. L.

Traitement. — Dès son arrivée, c'est-à-dire environ 4 heures après le début, la malade est mise à la Thromboclase à raison de 6 flacons, par 24 heures pendant 4 jours.

On associe anticoagulants et vaso-dilatateurs.

Evolution. — Après 24 heures, le refroidissement a nettement diminué; la douleur a disparu.

En 48 heures le membre est chaud, de coloration normale. Les pouls ont réapparu, mais faiblement.

Après 4 jours, l'indice oscillométrique est 2 à l'avant-bras et 3 au bras; les pouls sont très bien perçus. Le membre a retrouvé sa motricité et sa sensibilité.

Incidents. — Aucun.

Les examens montrent le 29-3-65 :

— Un taux de prothrombine à 14 %.

— Un test de tolérance à l'héparine à 17 minutes pour 10 au témoin.

La malade sort 7 jours après son admission, le 30-3-1965. Actuellement, Mme L. semble en bonne santé.

Observation N° 2 :

Mme C., âgée de 66 ans, entre dans le service le 29-12-64 pour fracture du tibia droit avec déplacement.

Examen. — Cette malade présente, le 3-2-1965, une douleur brutale au niveau du tiers moyen de la cuisse, avec en dessous de cette région, refroidissement net, douleur et impotence.

Le membre inférieur droit est pâle, livide, avec taches cyanotiques au niveau du pied.

Les réflexes sont abolis.

Le pouls fémoral est perceptible; les pouls poplités, tibial postérieurs et pédieux ne sont pas perçus.

Les indices oscillométriques sont nuls.

Traitement. — 4 flacons de Thromboclase par jour pendant 4 jours.

On associe Héparine et dérivés coumariniques.

Incident. — Température à 37° 7 le premier jour.

Evolution. — A l'arrêt du traitement, le membre inférieur droit a retrouvé sa motricité et sa sensibilité; la chaleur est normale.

Les pouls sont perceptibles, et l'indice oscillométrique est à 2,5 (3 à gauche).

Contrôle du taux de prothrombine le 7-2-1965 qui est à 25 %.

Cette malade est actuellement bien portante.

Observation N° 3 :

Mme C. rentre le 18-3-1965 pour oblitération artérielle avec début de gangrène aux 4 orteils du pied gauche.

Examen. — On note un refroidissement cutané de la partie inférieure de la cuisse et de la jambe gauche.

Le pied est froid, cyanosé.

Conservation du pouls fémoral avec indice oscillométrique du tiers inférieur de la cuisse à 1,5; nul à la jambe. On ne retrouve pas les pouls poplité, tibial postérieur et pédieux.

Aréflexie dans le territoire ischémié.

Traitement. — La malade reçoit 8 flacons de Thromboclase le premier jour et les 3 jours suivants 4 flacons par jour.

Association des anticoagulants et des vaso-dilatateurs.

Incident. — Aucun.

Evolution. — La récupération est totale avec retour à la normale des oscillations et des pouls poplité, tibial postérieur et pédieux.

L'aortographie pratiquée le 31-3-1965 montre une bonne perméabilité artérielle de tout le membre inférieur gauche.

A titre préventif, une sympathectomie lombaire est pratiquée le 7-4-1965 pour éviter d'éventuelles récidives.

Observation N° 4 :

M. T., âgé de 79 ans, est admis d'urgence le 13-3-1964 pour oblitération de l'artère humérale; il est adressé par l'hôpital d'Ussel.

Il avait fait 4-5 jours auparavant un infarctus du myocarde et était au traitement anticoagulant.

Ce jour-là, il présente à 11 heures du matin une douleur vive au niveau du membre supérieur droit avec signes d'oblitération artérielle au niveau du milieu de l'artère humérale.

Il reçoit immédiatement, par injection intraartérielle au creux axillaire, 200 mgr d'héparine, et il est dirigé d'urgence sur l'hôpital de Clermont-Ferrand.

Examen. — A son entrée dans le service, il présente un membre supérieur droit froid avec sensation de membre mort et paresthésies. Les oscillations prises au bras montrent une maxima à 1/4 et 0 à l'avant-bras.

Sa tension artérielle est à 14/8, son pouls à 80.

Le membre est pâle et cyanosé aux extrémités.

Les réflexes sont abolis, et seul le pouls axillaire est perceptible.

Traitement. — Thromboclase associée aux anticoagulants et aux vaso-dilatateurs.

4 flacons de Thromboclase par jour les 2 premiers jours.

3 flacons par jour du 3^e au 6^e jour.

2 flacons le 7^e jour.

et 1 flacon de Thromboclase le 8^e jour.

Evolution. — En 8 jours de traitement, son membre supérieur droit a totalement récupéré avec disparition des troubles sensitifs et moteurs; et retour à la normale des oscillations et des pouls radial, cubital et huméral.

L'artériographie faite le 19-9-1964 montre une bonne perméabilité de l'artère humérale.

Le taux de prothrombine est à 18 %; le test de tolérance à l'héparine supérieur à 24 minutes.

Incident. — Aucun.

A noter pendant les premiers jours une courbe oscillante de régression et de reprise des signes cliniques d'oblitération.

DISCUSSION

Réaliser *in vivo* la lyse d'un thrombus obstruant une lumière vasculaire est un problème qui depuis longtemps passionne les expérimentateurs.

L'emploi de l'Urokinase, Plasmine ou Streptokinase a permis d'obtenir de bons résultats. Cependant ces produits n'ont pas réussi à faire l'unanimité des auteurs.

L'utilisation du produit français CY 58 ou Thromboclase que nous avons utilisé soulève un certain nombre de problèmes, dont les principaux sont :

- sa tolérance
- son efficacité.

Nous envisagerons ces problèmes en comparant nos résultats à ceux des auteurs ayant d'une part utilisé le CY 58, et d'autre part à ceux ayant utilisé un fibrinolytique (Plasmine, Streptokinase, Urokinase).

I. - LA TOLERANCE DE LA THROMBOCLASE :

Sur ce point notre expérience est limitée, d'autant plus que, nous nous en sommes tenus dans ce propos aux cas favorables *a priori*, c'est-à-dire aux malades présentant une oblitération artérielle aiguë datant de moins de 24 heures.

A) Les Incidents :

Nous avons observé uniquement des réactions fébriles. DETRIE (20) note sur 14 cas une élévation thermique à 41°,7 avec cyanose et vomissements nécessitant l'arrêt du traitement.

COURBIER signale des réactions fébriles (11).

Pour BARON (3), cette élévation s'est produite 15 fois sur 35 cas, et le plus souvent elle a été inférieure à 38°.

GUYOT (26) note 3 réactions fébriles sur 11 cas avec la Streptokinase.

B) Les Accidents :

Deux accidents peuvent se produire au cours du traitement fibrinolytique : les hémorragies et les embolies pulmonaires.

Sur nos 4 cas cités, nous n'en avons pas rencontré.

1°) Les hémorragies :

BARON (3) cite 2 cas d'hémorragie sur 34 malades traités par Thromboclase. Dans le premier il s'agit de la formation d'un hématome important : le deuxième étant une hématurie, or, dans ce dernier cas, le malade reçoit également de l'héparine et présente un taux de prothrombine à 10 % ainsi qu'un thromboélastogramme franchement hypocoagulable.

CLIFFTON (8) note 5 hémorragies sur 197 malades traités avec la Fibrinolyse ou la Streptokinase.

DETRIE (20) emploie 4 flacons de Thromboclase par jour et prenant le relais par les anticoagulants à partir du 3^e jour, il ne note pas d'accident.

De même COURBIER (9 à 13), d'abord sur le chien et ensuite sur l'homme dans son étude sur la Thromboclase, pratique au début un contrôle biologique assez complet avec temps de saignement, temps de coagulation, test de VON KAULLA, thromboélastogramme. Par la suite, devant l'absence de réactions importantes, ces tests sont simplifiés. Il note cependant un épisode psychique avec confusion mentale, mais transitoire.

2°) Les embolies pulmonaires :

BARON (3), sur 34 cas traités cite un cas d'embolie pulmonaire chez une malade porteuse par ailleurs d'une tumeur pelvienne se compliquant d'accidents thrombo-emboliques.

COURBIER, DETRIE, CLIFFTON ne signalent aucun cas d'embolie pulmonaire.

Si le risque d'embolie existe, il n'est pas plus important que lors du traitement par les autres fibrinolytiques : et, dans ce cas, l'embolie pulmonaire réagit bien au traitement par la Thromboclase.

3°) Les embolies des cardiopathies mitrales :

Nous n'avons pas rencontré dans les publications d'embolie de cardiopathie mitrale par mobilisation intraauriculaire. A ce sujet, bien que ceci ne fasse pas partie de notre étude, nous citerons le cas de Mme D. :

Cette malade âgée de 45 ans était entrée dans le service porteuse d'un rétrécissement mitral peu serré s'accompagnant d'une arythmie complète par fibrillation auriculaire. Elle est mise au traitement : anticoagulants et quinidine, à la suite duquel son rythme devient sinusal. La malade sort du service avec un traitement d'entretien aux anticoagulants et à la quinidine. Mais elle arrête d'elle-même son traitement. Elle fait alors des douleurs abdominales aiguës et arythmie complète. Elle présente une embolie iliaque droite et une embolie poplitée gauche. Elle est hospitalisée d'urgence et l'intervention a lieu 3-4 heures après son admission.

— l'embolectomie droite est facile, et donne de bons résultats.

— l'embolectomie gauche est impossible.

Elle est mise au traitement suivant : Thromboclase + Héparine. On note le premier jour une amélioration avec réapparition des poul-

au membre inférieur droit; au membre inférieur gauche, l'état est stationnaire avec signes d'ischémie sans gangrène.

Le 3^e jour, la malade fait un infarctus mésentérique avec état de choc grave, par mobilisation de ces embolies auriculaires, et meurt.

II. - L'EFFICACITE DE THROMBOCLASE :

Il n'existe pas de critères biologiques pour prouver l'action du produit. L'évaluation des résultats est donc purement clinique, se basant, d'une part, sur la réapparition progressive de la sensibilité et de la motricité, d'autre part sur le retour des pouls, des indices oscillométriques, de la chaleur et de la coloration de la peau. L'artériographie permet d'objectiver la reperméabilisation artérielle.

Quant à nous, dans les deux cas où nous avons pratiqué une artériographie, elle a objectivé une reperméabilisation complète.

A) Posologie :

La posologie utilisée est variable. Si nous comparons notre expérience à celle des autres auteurs, il semble qu'il ne soit pas obligatoire d'employer une quantité importante de produit, ni de prolonger cette thérapeutique longtemps.

L'efficacité serait surtout fonction de l'ancienneté de l'embolie et de l'état de l'endartère.

L'amélioration du courant artériel apparaît dans les 12 premières heures et devient nette après 24 heures. Par contre, on ne note pas d'amélioration caractérisée après 3 ou 4 jours de traitement jusque-là sans résultat.

Donc une posologie moyenne de 6 flacons par jour pendant une durée moyenne de 4 jours paraît suffisante.

B) La précocité du traitement :

Toutes les publications insistent sur ce fait capital. Les thrombolytiques ou fibrinolytiques n'agissent efficacement que sur une embolie fraîche.

COURBIER (13) montre une lyse complète sur les caillots datant d'une heure. Au contraire, l'action sur les caillots datant de 24-48 heures est moins évidente. Cela confirme les travaux de CLEFFON (15) qui admet qu'à partir du 3^e jour, la lyse du caillot n'est plus que partiellement possible.

Ceci est d'ailleurs capital chez l'homme où il faut tenir compte de la possibilité de séquelles. Ces lésions sont totalement réversibles les 6 premières heures, puis partiellement jusqu'à 24 heures, pour toujours laisser des traces au-delà de cette limite : gangrène, insuffisance veineuse. Ceci est d'autant plus important au niveau des tissus particulièrement sensibles à l'ischémie.

Nous étant limités dans cette étude aux cas traités précocement, nous avons constaté alors une récupération totale et rapide.

COURBIER (13) et CLIFFTON (15) montrent que la récupération est possible essentiellement dans les oblitérations artérielles aiguës des membres et beaucoup plus accessoirement lorsqu'elle a touché un parenchyme noble.

L'ancienneté de la réaction pariétale est mise en évidence par COURBIER (13) qui compare les résultats sur un caillot datant de 24 heures, mais fraîchement placé dans une artère (donc analogue à une embolie n'ayant pas entraîné de réaction pariétale), avec un caillot qu'il laisse séjourner 21 heures dans l'artère avant de commencer le traitement. Dans le second cas il constate des résultats moins favorables, malgré une bonne circulation collatérale.

C) Association Thromboclase-Héparine :

Nous avons vu que l'héparine agissait principalement en neutralisant l'action des inhibiteurs. L'héparine, en fixant les inhibiteurs d'activation, permet une meilleure fibrinolyse.

D'autre part les anticoagulants sont en général prescrits par les auteurs pour éviter de possibles récidives ; et il est recommandé de relayer la Thromboclase par les anticoagulants. C'est pour cette raison que nous avons utilisé l'héparine.

B) Comment peut-on améliorer les résultats du traitement ?

Tout d'abord en l'instituant aussi rapidement que possible, puisqu'un caillot frais est particulièrement vulnérable et qu'au contraire, un caillot ancien, organisé, est lysé très difficilement.

D'autre part, en essayant de forcer la voie artérielle et la circulation collatérale ; et c'est la raison pour laquelle nous avons ajouté dans le liquide de perfusion des vaso-dilatateurs qui, de plus, lèvent le spasme.

III. - LES INDICATIONS :

A) Les oblitérations artérielles des membres :

Notre étude s'est proposé d'envisager uniquement l'action fibrinolytique de la Thromboclase dans ce cas particulier. Les 4 observations présentées essaient de montrer le résultat de la Thromboclase, pratiquée dans de bonnes conditions, c'est-à-dire quelques heures après l'accident. Dans ces limites, la Thromboclase se révèle efficace.

A quoi peut-on attribuer ces résultats excellents ?

- aux anticoagulants ?
- à la levée du spasme ?
- à une fibrinolyse spontanée ?

Si nous nous référons aux résultats obtenus avec le même produit, mais appliqué tardivement, il semble bien que le rôle de la Thromboclase soit indiscutable, et qu'il demande une latence d'institution brève. Il est cependant difficile d'apprécier la valeur exacte du traitement par la Thromboclase. Toujours d'après notre expérience, nous

pouvons dire que dans les cas où il nous a été donné d'employer la Thromboclase après 24 heures, nous n'avons constaté qu'une amélioration partielle, et guère supérieure à celle obtenue avec le traitement classique, c'est-à-dire : anticoagulants et vaso-dilatateurs. Ce qui serait une preuve en faveur de l'emploi de la Thromboclase dans les six premières heures.

LENEGRE (in 3), dans une statistique récente, trouve 58 % d'évolutions régressives avec les anticoagulants employés seuls, mais la récupération est incomplète et il n'obtient que 29 fois sur 172 une réapparition complète des poulx distaux.

VERSTRAETE et AMERY (53) obtiennent 50 % de bons résultats sur 15 malades traités par la Streptokinase.

COURBIER (13) obtient avec la Thromboclase 5 bons résultats sur 8 cas traités : les 3 échecs sont constitués par des malades porteurs d'artérite ancienne.

De toute façon la Thromboclase semble apporter une amélioration par rapport au traitement classique. Elle est intéressante chez les malades ne pouvant supporter d'intervention chirurgicale. Ne modifiant pas la coagulation globale, elle peut être employée comme traitement post-opératoire.

B) Les thromboses et embolies cérébrales :

Les auteurs qui ont étudié ce problème insistent sur deux nécessités :

- nécessité de préciser le diagnostic par angiographie ;
- nécessité de porter le produit le plus près possible de l'embolie.

Le problème essentiel est de préciser le diagnostic en vue d'exclure la possibilité d'hémorragie cérébrale.

DETRIE (20) obtient une amélioration sur un cas.

COURBIER (13) n'obtient qu'une amélioration, et seulement passagère, sur trois cas. Il explique ces échecs par le fait qu'une amélioration fonctionnelle ou un échec sont conditionnés par le potentiel de récupération du parenchyme ischémié qui, ici, est très sensible à l'anoxie.

A ce sujet nous citerons l'observation de Mme P., âgée de 73 ans. Elle fait, le 28-12-1963, une oblitération artérielle de son membre inférieur gauche. Un traitement anticoagulant est institué. Lors de son hospitalisation, le 11-1-1964, on découvre un diabète décompensé, méconnu jusqu'alors. Au niveau de son membre inférieur gauche existe un œdème blanchâtre remontant jusqu'au tiers supérieur de la jambe et une gangrène sèche du talon et de la face dorsale du pied.

Seule l'artère fémorale est battante. Au traitement anticoagulant on associe insuline, digitaline, vaso-dilatateurs et Thromboclase. L'état général est altéré. L'amputation de la cuisse est décidée et on amène le taux de prothrombine à 50 %. Alors survient une embolie cérébrale comportant aphasie, légère obnubilation, troubles de la déglutition, paralysie faciale droite et déficit moteur du membre supérieur

droit; il n'y a pas de signes méningés, ni de signes neurovégétatifs majeurs.

La posologie de Thromboclase est de 5 flacons par jour, associée aux vaso-dilatateurs, au sérum glucosé hypertonique et aux anticoagulants.

Après 2 h. 30, les signes neurologiques ont disparu, notamment l'aphasie et l'impotence du membre supérieur droit. La parésie faciale droite disparaît en 4-5 jours.

Le 16-1-1964 l'amputation de la cuisse peut être pratiquée.

C) Les thromboses veineuses:

COURBIER (13) note 3 améliorations sur 6 dans les phlébites superficielles et 13 sur 18 dans les phlébites aiguës.

DETRIE (20) obtient 5 guérisons sur 6 phlébites post-opératoires.

CLIFFTON (15) obtient 90 % de bons résultats dans les cas traités avant 2 semaines.

Pour BARON (3), il semble que l'intérêt de la thromboclase réside ici dans l'application à certaines thromboses résistantes au traitement anticoagulant.

Nous apporterons ici le cas d'une phlébite à début pseudo artériel ou phlébite bleue de GRÉGOIRE. Il s'agit d'un homme âgé de 60 ans qui rentre dans le service porteur d'une Plegmatia cerulea avec signes d'ischémie. Mis au traitement suivant: Thromboclase + anticoagulants, on note une amélioration après 24 heures. En 3 jours on observe une disparition de tous les signes.

D) Les embolies pulmonaires:

Les résultats semblent superposables à ceux obtenus dans les oblitérations artérielles des membres.

COURBIER (13) a montré, expérimentalement sur le chien, la récupération fonctionnelle du parenchyme pulmonaire. Elle est fonction de la précocité du traitement: dans ce cas, les coupes histologiques montrent une alvéolite œdémateuse avec une évolution secondaire vers la récupération totale. Si le traitement est tardif, à l'histologie, on découvre une hémorragie diffuse avec évolution vers la sclérose et la nécrose, et perte de toute fonction pulmonaire dans le territoire intéressé.

E) Les thromboses coronaires:

Actuellement, le traitement de l'infarctus du myocarde est abordé, et notamment par le Professeur VERSTRAETE (35). Ici le problème rejoint celui des thromboses cérébrales: il est conditionné par la brève survie du myocarde après oblitération de l'artère suppléante.

De plus, la question suivante se pose: le traitement n'aggraverait-il pas le choc?

CONCLUSION

La thérapeutique fibrinolytique (Urokinase, Streptokinase, Fibrinolysine) permet d'obtenir des résultats prometteurs dans le traitement des oblitérations artérielles aiguës.

Les fibrinolytiques présentent le grand inconvénient de déclencher, en plus de l'effet thrombolytique recherché, une fibrinolyse généralisée, source d'accidents graves. Ainsi, son emploi se limite en centre hospitalier, où une surveillance biologique complexe et constante sera instituée.

La Thromboclase, qui est une fibrinolyse riche en proactivateurs, réalise une fibrinolyse localisée au niveau de l'embolie; elle n'a donc pas de retentissement sur la coagulation, et de ce fait, son emploi peut être plus généralisé.

En comparant nos résultats, à ceux parus dans la littérature, nous dégageons les trois notions suivantes:

1°) La tolérance du produit est excellente.

Les réactions fébriles sont fréquentes, mais sans gravité.

Les accidents sont rares: hémorragies, embolies pulmonaires et cérébrales.

2°) Les Indications:

a) Les indications actuelles:

- les oblitérations artérielles aiguës.
- les embolies ou thromboses cérébrales.
- les thromboses veineuses et leurs complications emboliques.
- toutes les thromboses post-opératoires.
- emploi également en milieu chirurgical, à titre préventif et notamment en chirurgie cardiaque.

b) Les indications actuellement à l'étude:

- l'infarctus du myocarde.
- les thromboses réliniennes.
- les thromboses des sinus caverneux avec priapisme.

3°) Les conditions d'efficacité :

a) La précocité du traitement est la plus importante :

Le résultat fonctionnel dépend de deux critères :

— le caillot doit être lysé et, pour cela, il faut agir avant qu'il ne s'organise.

— Le potentiel de récupération du parenchyme est fonction de l'ischémie. Donc la phase de latence doit être limitée à 48 heures ; plus elle est brève, meilleure est la récupération.

Dans le cas de parenchymes nobles (cerveau, cœur, rétine) elle doit être réduite, car atteints par l'ischémie, ils ne cicatrisent plus sans laisser d'importantes séquelles.

b) La paroi artérielle :

Le traitement sera d'autant plus efficace que la paroi sera moins altérée.

c) L'association de la Thromboclase et de l'Héparine semble non seulement n'avoir aucun inconvénient, mais être souhaitable.

L'on s'en abstiendra lors de contre-indications à ce produit.

Pour conclure, la Thromboclase présente une activité certaine sur les oblitérations récentes. Elle mérite des études pour préciser ses indications.

Le 30 Décembre 1965.

Vu :

Le 8 Janvier 1966.

Le Président de Thèse,

G. DASTUGUE.

Vu :

Le 10 Janvier 1966.

Le Doyen,

G. MEYNIEL.

Vu et permis d'imprimer.

N° 3/66

Clermont-Ferrand, le 11 Janvier 1966.

Le Recteur,

E. LAPALUS.

BIBLIOGRAPHIE

1. AKOUN (G.) — Concept actuel de la pathologie et de la physiopathologie de la maladie thrombotique. *Ann. d'anesthésiol. franç.*, 1963, 45.
2. AMBRUS (J.-L.), AMBRUS (C.-M.), SOKAL (J.-E.) et coll. — Clinical pharmacology of various types of fibrinolytic preparations. *Amer. J. Cardiol.*, 1960, 6, 507.
3. BARON (M.) — Contribution à l'étude d'une médication thrombolytique. *Thèse Bordeaux* 1964.
4. CAPET-ANTONINI (F.) — La transformation Fibrinogène-Fibrine. *Nouvelle Rev. Franç. d'Hémat.*, 3, 1963, 5, 587-602.
5. CATTAN (A.) — Physiologie de l'hémostase. *Presse Méd.* 73, 12, 647-649.
6. CAZAL (P.) — Les facteurs de l'hémostase. *Etudes Médicales*, juin 65, 139-143.
7. CLIFFTON (E.-E.) — Early experience with fibrinolysin. *Angiology*, 1959, 10, 244.
8. CLIFFTON (E.-E.) — Review of clinical experience with clotlysing agent. *Amer. J. Cardiol.*, 1950, 6, 476.
9. COURBIER (R.) — Thérapeutique thrombolytique à l'aide du CY 58. *Angéiologie*, 1963, 3, 55-56.
10. COURBIER (R.) & TORRESANI (J.) — Le traitement des oblitérations artérielles aiguës par la fibrinolysine. *Ann. Chir.* 1963, 17, 331.
11. COURBIER (R.), TORRESANI (J.) & MONTIES (J.-R.) — Utilisation de la fibrinolysine dans les thromboses vasculaires (à propos de 16 cas). *Marseille Chir.*, 1960, 5, 390.
12. COURBIER (R.), TORRESANI (J.), MONTIES (J.-R.) & HENRY (E.) — Le traitement des thromboses vasculaires par la fibrinolysine. *Presse Méd.*, 1962, 70, 2207.
13. COURBIER (R.), TORRESANI (J.), MONTIES (J.-R.), PATRICE (Y.), FIGARELLA (J.), GARABEDIAN (B.) & HENRY (E.) — Le traitement des oblitérations artérielles aiguës par la fibrinolysine. *Ann. Chir.*, 1963, 17, 331-338.
14. COURBIER (R.), TORRESANI (J.), MONTIES (J.-R.), PATRICE (Y.), FIGARELLA (J.) & GARABEDIAN (B.) — Traitement des embolies pulmonaires par la fibrinolysine. Recherches expérimentales. *Ann. Chir.*, février 1962, n° 3 et 4.
15. COURBIER (R.), TORRESANI (J.), MONTIES (J.-R.) & HENRY (E.) — Possibilités et limites actuelles du traitement des thromboses vasculaires par le CY 58. *Marseille Méd.*, 1964, 135-138.
16. COURBIER (R.), TORRESANI (J.), MONTIES (J.-R.) & HENRY (E.) — Possibilités et limites actuelles du traitement des thromboses vasculaires par le CY 58. *Ann. Anesth. Franç.*, 1964, 5 ; N° spécial 201-204.

17. CROIZAT (P.) — La thérapeutique coagulante et anticoagulante. *J. Méd. Lyon*, 31, 732, 537-545.
18. CUNY (A.) & KIENY (R.) — Résultats obtenus par la fibrinolyse dans le traitement des thromboses veineuses et artérielles récentes. *Strasbourg Méd.*, 1963, 14, 867-880.
19. CUNY (A.), KIENY (R.) & FONTAINE (R.) — Le résultat dans le traitement des thromboses vasculaires par un nouvel agent thrombolytique. *Ann. Anesth. Franç.*, 15 décembre 1963, 233-255.
20. DETRIE (F.) — Essai de traitement des thromboses vasculaires. *Angéiologie*, 1963, n° 3, 58.
21. DE VREKER (R.-A.) — Paramètres biochimiques et succès en thérapie thrombolytique. *Ann. d'anesth. Franç.*, 1963, 203.
22. DUCOS (J.) — L'hémostase normale. *Toulouse Méd.*, déc. 1961, 847-861.
23. FAVRE-GILLY (J.), POTTON (F.) & POTTON-LAFUMA — La fibrinolyse et les diathèses hémorragiques fibrinolytiques. 1 vol., Camugli, édit., Lyon.
24. FIOLLE (J.) & FUNK-BRENTANO (P.) — Les embolies artérielles des membres. Physiologie pathologique et traitement. *Congrès Franç. Chir.*, Paris 1937, 46, 1937, 249.
25. FONTAINE (L.), CHABERT (J.) & MOYROUD — La fibrinolyse au laboratoire de recherche. *Ann. d'anesth. Franç.*, 1963, 167.
26. GUYOT (J.-C.) — Contribution à l'étude de la médication fibrinolytique (à propos de 11 malades traités). *Thèse Méd. Bordeaux*, 1963.
27. HENRY (E.) & COURBIER (R.) — Le traitement des thromboses vasculaires par la fibrinolyse. *Plébologie*, mai-juin 1963, n° 2.
28. JALLUT (A.) — Les phlébites simulant l'embolie artérielle. Syndromes artériels au cours des phlébites. *Thèse Méd Paris*, 1948, n° 877.
29. JOHNSON (A.) — FLETCHER (A.), MAC CARTHY (W.) & TILLET (W.) — The intravascular use of Streptokinase. *N.Y. Acad. Sciences*, 1957, 68, 201-208.
30. JOSSO (F.) — Etude de la streptokinase purifiée chez l'animal. *Angéiologie*, 1963, 3, 13.
31. LAMY (J.) & BOURDE (C.) — Urgence vasculaire des membres. Masson, Paris 1957.
32. LEGER (L.), LANDE (Mme L.) & VERGOZ (D.) — Fibrinolyse au cours de la chirurgie des cirrhoses. *J. Chir.*, 1960, 80, 155-157.
33. LEGER (L.) & VANEL (E.) — Etat actuel de nos idées sur la fibrinolyse. Prévention et traitement par les inhibiteurs d'enzymes. XVII^e Congrès Ass., Belge de Chir., Bruxelles, 1963, 8-6.
34. LERICHE (R.) — Les embolies de l'artère pulmonaire et des artères des membres. Masson, Paris 1947.
35. MARCHAL (C.) — Principe et indications de la thrombolyse thérapeutique. Exposé introductif. *Angéiologie*, 1963, 14, 88.
36. MARCHAL (G.), SOULIE (P.), ABASTADO (M.), BILSKI-PASQUIER (G.), GOGLIN (G.), CASTEL (A.), PROST (R.-L.) & SANANA (M.) — Résultats actuels de l'utilisation de la streptokinase purifiée (à propos de 19 cas). *Angéiologie*, 1963, 3, 17.
37. MERCIER (C.) — Les oblitérations artérielles aiguës et spontanées des membres. *Thèse Méd. Marseille*, 1963.
38. MONOD-BROCA (P.) — Embolie artérielle post-opératoire. Traitement triple (embolectomie, anticoagulants, thrombolytique). Guérison. *Mém. Acad. Chir.*, 1964, 90, (21-22-23).
39. PATEL (J.) & CORMIER (J.-M.) — Sur l'action des thrombolytiques. *Mém. Acad. Chir.*, 1964, 90, (21-22-23).

40. RICHARD (C.-A.) & HAEGEL (A.) — Action du CY 58 dans un cas d'infarctus veineux mésentérique étendu. *Ann. Anesth. Franç.*, 1964, 5, n° spécial, 185-187.
41. ROUX (C.) — Essai sur une étude critique du syndrome protéolytique sanguin et de ses conséquences. *Thèse Méd. Clermont*, 1963.
42. SIMON (E.), LAURAS (E.), ROBERT (C.) & ROUX (C.) — Contribution à l'étude des accidents thrombo-emboliques. *Ann. Anesth. Franç.*, 1965, (1-2-3).
43. SIMON (E.), ROUX (C.), ROBERT (C.) & CHEYNEL (J.) — Essai de traitement des accidents emboliques par la Thromboclase. *Ann. Anesth. Franç.*, 1964, 5, n° spécial, 197-200.
44. SOULIER (J.-P.) — L'hypercoagulabilité. *Rev. Franç. d'étud. clin. et biol.*
45. SOULIER (J.-P.) — Etude des thromboses, indications et utilisation des anticoagulants dans le traitement des thromboses. *Sem. Hôp. Paris*, 1950, 26, (70), 3690-3701.
46. SOULIER (J.-P.), PROU-WARTELLE (O.) & DORMONT (J.) — Etude de divers inhibiteurs d'enzymes protéolytiques sur la coagulation et la fibrinolyse. *Rev. d'hématol.*, 1960, 15, (5-6), 431.
47. TILLET (W.), JOHNSON (A.), MAC CARTHY (W.) — Intravenous infusion of streptococcal fibrinolytic principle (Streptokinase) into patients. *J. Clin. Invest.*, 1955, 34, 169-185.
48. TINGAUD (R.) & MASSE (C.) — Sur la place des thrombolytiques dans le traitement des oblitérations artérielles aiguës. *J. Médic. Bordeaux*, 1964, 141, 10, 1551/3.
49. THOUVERLEZ (J.-P.) & BELLEVILLE (J.) — Fibrinolyse. *Rev. des Sciences Méd.*, février 1964, 5-25.
50. VAIREL (E.-C.) — A propos de l'activation et de l'inhibition de la fibrinolyse. *Ann. Anesth. Franç.*, 1964, 5, n° spécial, 65-74.
51. VAIREL (E.-G.) — A propos de médication thrombolytique. *Angéiologie*, 1963, 15, 3-43.
52. VAN DE CASTELLE (J.) & SOOTS (G.) — Observations cliniques et thrombolyse effective par l'emploi du CY 58. *Ann. Anesth. Franç.*, 1964, 5, n° spécial.
53. VERSTRAETE (M.) & AMERY (A.) — Rapport sur la thérapeutique thrombolytique à l'aide de la Streptokinase. *Angéiologie*, 1963, 3, 37.
54. VON KAULLA — Chemistry of thrombolysis: Human fibrinolytic enzymes. Edith Charles C. Thomas, Springfield, Illinois (U.S.A.).
55. WERTHEIMER (D.) & SAUTO (J.) — Pathologie vasculaire des membres. Masson, Paris, 1958.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
I. - ETUDE CLINIQUE DES OBLITERATIONS ARTE- RIELLES AIGUES	11
II. - LES SYSTEMES DE COAGULATION ET DE FIBRI- NOLYSE	21
III. - LES THERAPEUTIQUES:	
— Méthodes pathogéniques et classiques	29
— Thérapeutiques fibrinolytiques et la Throm- boclase	30
IV. - OBSERVATIONS ET DISCUSSION	
— Observations	35
— Discussion	39
V. - CONCLUSION	45
VI. - BIBLIOGRAPHIE	47

